

産科の視点より D0HaD に学ぶこととその限界

伊東宏晃

浜松医科大学附属病院 周産母子センター

Barker 博士が出生体重 2.5 kg 未満の低出生体重として生まれた場合、老年期に心血管障害による死亡のハイリスク群となるという疫学研究を契機として多くの疫学研究によって低出生体重と成長後における non-communicable diseases (NCDs) 発症リスクとの関わりが注目されている。しかし、出生体重 2.5 kg 未満という画一的な疫学における指標は、産科臨床の視点から鑑みた場合出子宮内環境因子の指標として十分なコンセンサスを得られていない。例えば、現代において米国の平均出生体重は 3.4 kg を上回るが、我が国では 3 kg を下回っている。このように、出生体重は地域格差、人種格差が認められる。さらに、我が国では 1980 年には平均出生体重は 3.2 kg であったが減少の一途をたどっている。すなわち、出生体重には時代による変遷が認められる。このように、遺伝的、地理的に大きく異なり、時代によって変遷する標母集団において、出生体重 2.5 kg 未満という画一的な疫学における指標を用いて、半世紀前に生まれた成人の健康の解析、あるいは現代に生まれたこどもの半世紀後の健康を解析することには、産科医療の標準的手法を鑑みた場合、妥当性に問題なきにしもあらずとの意見も否めないかも知れない。

産科学において、「出生児が小さい」という指標は、それぞれの国において、研究対象とする時代に生まれた新生児の出生体重を集計して成長曲線を作成し 10 パーセントイル未満の出生体重で生まれた児を small for date (SFD) あるいは small for gestational age (SGA) と定義している (図 1)。出

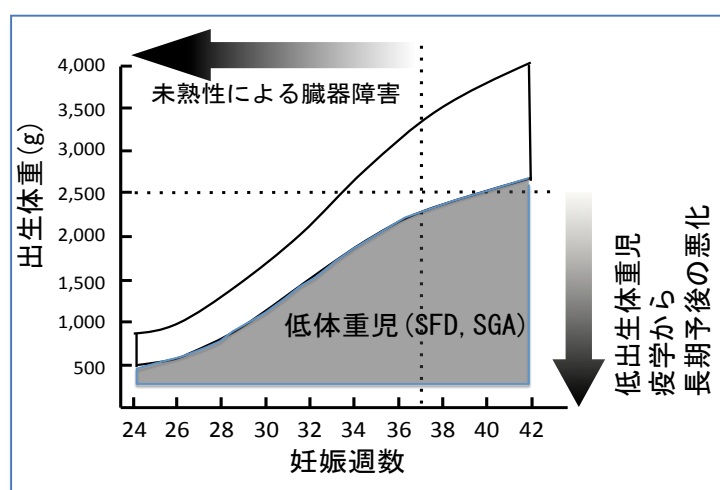


図 1

生体重 2.5 kg 未満という低出生体重の概念に比べてより数学的に正確であり、産科学的にも妥当性が極めて高い。例えば、Barker 博士が解析した 20 世紀初頭に英国で生まれた新生児と 21 世紀に日本で生まれた新生児を比較する場合であれば、別の時代、別の国における異なる成長曲線を作成して SFD あるいは SGA との評価を下して比較することが、産科学の視点からは妥当と思われる。両者を比較する方法としてそれぞれ成長曲線において妊娠週数ごとの出生体重の異なる平均値と異なる標準偏差を用いて Z スコアを求めて両群を比較する事も、産科学の視点から極めて妥当な解析である。しかしながら、疫学研究において必ずしも主流となっていないように思われる。

さらに留意すべき点に、生まれた新生児については出生体重の標準曲線を用いて SFD あるいは SGA の評価をくだしているが、胎児の推定体重は超音波を用いて評価していることがある。妊婦検診における超音波による胎児推定体重は特定の計算式を用い測定誤差もあ

り、出生体重とは異なる超音波所見独自の標準曲線を用いている。超音波計測による成長曲線を用いて 10 パーセントイル未満の胎児を fetal growth restriction (FGR)あるいは intrauterine growth restriction (IUGR)と診断する。日本産科婦人科学会用語委員会は FGR または IUGR を「胎児発育不全」と呼ぶと定義している。最近の内外の基礎系の論文を拝読すると SFD, SGA, FGR, IUGR などの用語をほぼ同一の概念として動物実験のプランや実験成果の評価を記載する場合に用いていることが少なくないと感じている。この点においても、産科臨床の現場に従事する医療者と基礎研究者の病態のコンセンサスが開離しつつあることを懸念するものである。

また、低出生体重児の動物モデルとして、母獣の摂取エネルギー制限による胎生期低栄養モデル、低タンパク質・高炭水化物餌の給餌（自由摂餌）、妊娠子宮動脈の結紮モデルなどが調整され、多くの基礎研究の成果が発表されている。しかし、産科臨床の実感として、出生体重には母体の体格などの遺伝的背景、多胎、母体の妊娠高血圧症候群の合併など多種多様な産科学的な要因が胎児発育不全の要因となっている。また、抗リン脂質抗体症候群を初めとして「胎盤機能不全」と産科医が漠然と呼ぶ病態による胎児発育不全の数も看過しがたい。

母獣の摂取エネルギー制限のモデルは、産科医が比較的多く遭遇する多胎、母体の妊娠高血圧症候群、胎盤機能不全による胎児発育不全の病態を必ずしも再現していない。しかし、我が国若年女性のやせ願望によるエネルギー摂取不足や、アフリカや中東における戦乱や貧困による妊婦の飢餓状況などを鑑みた場合、ある程度人類社会の一部妊婦に対応する動物モデルとしての妥当性があると思われる。

これに対して、低タンパク質・高炭水化物餌の給餌モデル（自由摂餌）は、比較的調整が容易であることもあり、齧歯類を用いた動物モデルとして頻用されている。しかし、日常の産科臨床において、低タンパク質・高炭水化物を母体が接種することに起因する胎児発育不全に遭遇することはほぼ皆無である。産科臨床における胎児の栄養状態として対応するカウンターパートがほぼ存在しない動物モデルが基礎研究で汎用されていることは憂慮すべき現状と考えている。したがって、低タンパク質・高炭水化物餌の給餌モデルを用いた動物実験の成果を将来臨床への還元を試みる場合、その妥当性を慎重に検討する必要があると思われる。

胎児は胎盤を介して母体から栄養のみならず酸素の供給を受けている。産科臨床における代表的な胎児障害として、栄養供給の低下が想定される「胎児発育不全」と、酸素供給の低下が想定される non-reassuring fetal status（産婦人科用語集では「胎児機能不全」）がある。「胎児発育不全」と「胎児機能不全」いずれも児の長期予後に看過しがたい影響を及ぼす可能性が想定されている。妊娠子宮動脈の結紮による動物モデルは低栄養による「胎児発育不全」と低酸素による「胎児機能不全」の二種類の異なる産科的病態を同一の胎仔にもたらし、その長期的影響を解析する動物モデルと考えられる。したがって、Barker 仮説の低出生体重児に対するカウンターパートの動物モデルとして妥当性は極めて低いと思われる。しかし、諸家の論文において、産科臨床における如何なる胎児の病態のモデルとして調整されたのか、はたまた如何なる疫学研究に対応する動物モデルとして調整されたのか十分に記載されていないことが多いと感じている。

このように、DOHaD 疫学研究成果の具体的なメカニズムを解析する動物モデルのコンセプトと産科の実臨床における疾患のコンセプトに大きな隔たりができつつある可能性を演者は憂慮している。

さらに、DOHaD 研究の根幹となる疫学研究において産科医療や新生児医療の変遷について

看過しがたい影響があると思われる。例えば、Barker 博士が解析したのは 20 世紀初頭に生まれた新生児であるが、当時の産科医療には胎児エコーもなければ胎児心拍数モニタリングも行われていなかった。新生児医療においてもコットやクベースも無く、人工呼吸器による管理や点滴による栄養管理も行われていなかった。勿論、抗生物質も開発されてはいなかった。実際、現在に比べて新生児の死亡率は数十倍高かったと報告されている。このような医療環境で生まれた（そして生き残った）低出生体重児が成人期、老年期に達した時の健康状態を解析した結果が Barker 仮説となっている。したがって、医療環境、衛生環境や栄養環境が格段に改善した現代に生まれた低出生体重児に対して、半世紀以上昔に生まれた人々を解析した結果をあてはめることが妥当であるか慎重な検討が必要と思われる。

一方、前方視的な疫学研究の場合であっても、現代に生まれた低出生体重児が半世紀後に成人期、老年期に至った健康状態が評価のエンドポイントとなるとと思われる。その成果の還元を目指す半世紀後に生まれる低出生体重児を取り巻く医療環境、衛生環境、栄養環境は現代と大幅に異なる可能性も考えられる。

実際に妊婦と胎児を管理するのは産科の医療従事者であり、生まれた低出生体重児を管理するのは新生児科の医療従事者である。D0HaD 研究の成果を将来実臨床に還元することを目指すためには、コホート研究を行う疫学者、動物モデルを開発、研究する基礎研究者と産科医、新生児科医などの臨床従事者が緊密な連携をもち、コンセプトを共有しつつ研究を進めていくことが極めて重要では無いかと考えている。日本 D0HaD 研究会がそのプラットフォームとなることを期待している。

【略歴】

学歴

昭和 61 年 京都大学医学部医学科卒業

職歴

昭和 61 年 京都大学婦人科学産科学入局
昭和 62 年 国立姫路病院産婦人科勤務
昭和 63 年 兵庫県立尼ヶ崎病院産婦人科勤務
平成 6 年 京都大学附属病院 助手
平成 8 年 ウィスコンシン州立大学マジソン校医学部産婦人科（2 年間）、
Visiting Assistant Professor
平成 17 年 京都大学大学院医学研究科 講師（婦人科学産科学）
平成 19 年 独立行政法人国立病院機構大阪医療センター勤務
平成 20 年 浜松医科大学附属病院周産母子センター、講師
平成 21 年 同上、准教授
平成 22 年 同上、病院教授、センター長、現在にいたる

研究領域

周産期医学、Developmental Origins of Health and Disease (D0HaD)

臨床領域

産科医（お産の医者です）